ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES
N° 33

COMITÉ D'EXPERTS DES MALADIES VÉNÉRIENNES ET DES TRÉPONÉMATOSES

Rapport sur la deuxième session du Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire

Paris, 23 septembre — 2 octobre 1950

	Pages
1. Introduction	3
2. Progrès et perspectives	4
3. Conférence internationale de Séro-Diagnostic	7
4. Activités d'ordre national et international en matière de séro-diagnostic	13
5. Cardiolipine	16
6. Etudes sur le tréponème	22
7. Examens sérologiques en série	23
8. Système de notation des séro-réactions	24
Annexe 1. Plan d'une étude-pilote sur les sérums desséchés sous congélation à différents degrés de sensibilité	26
Annexe 2. Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses : Examen du rapport du sous-comité	31

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
PALAIS DES NATIONS
GENÈVE
AVRIL 1951

COMITÉ D'EXPERTS DES MALADIES VÉNÉRIENNES ET DES TRÉPONÉMATOSES

Deuxième session du Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire

Membres :

Mr. A. Harris, Chief, Serology Section, Venereal Disease Research Laboratory (US Public Health Service) Communicable Diseases Center, Chamblee, Ga., Etats-Unis d'Amérique (*Président*)

Dr R. Laporte, Chef du Service de la Sérologie, Institut Pasteur, Paris, France

Dr I. N. Orpwood Price, Director, Venereal Diseases Reference Laboratory (Public Health Laboratory Service) St. Peter's Hospital, Londres, Royaume-Uni (*Vice-Président*)

Dr F. Rappaport, Chef des Laboratoires, Hôpital Municipal et Hôpital Beilinson de Tel-Aviv, Israël

Dr K. V. Venkatraman, Serologist to the Government of India, School of Tropical Medicine, Calcutta, Inde (*Rapporteur*)

Dr T. M. Vogelsang, Professeur de Bactériologie, Institut Gade, Université de Bergen, Norvège

Secrétariat :

Dr T. Guthe, Chef de la Section des Maladies vénériennes, OMS

Dr P. Krag, Section des Maladies vénériennes, Sérologie et Techniques de Laboratoire, OMS (*Secrétaire*)

Le rapport sur la deuxième session de ce sous-comité a paru originalement sous forme de document ronéographié (WHO/VD/73), en date du 28 novembre 1950.

COMITÉ D'EXPERTS DES MALADIES VÉNÉRIENNES ET DES TRÉPONÉMATOSES

Rapport sur la deuxième session du Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire[1, 2]

1. Introduction

La deuxième session du Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire du Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses s'est tenue à Paris, du 23 septembre au 2 octobre 1950.

---

[1] Le Conseil Exécutif, au cours de sa septième session, a adopté la résolution suivante :

Le Conseil Exécutif,

Ayant examiné le rapport sur la deuxième session du Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire, créé par le Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses, ainsi que les recommandations présentées par le comité d'experts lui-même,

1. REMERCIE les membres du sous-comité du travail accompli ;
2. AUTORISE la publication du rapport ;
3. APPROUVE les recommandations selon lesquelles il convient de faire figurer une description de la cardiolipine et de la lécithine dans la *Pharmacopoea Internationalis* et d'établir des étalons provisoires pour la cardiolipine et la lécithine ;
4. EXPRIME sa satisfaction au sujet des mesures appropriées prises par le Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées et le Comité d'experts pour la Standardisation biologique ;
5. ACCEPTE l'ajournement de la Conférence internationale de Séro-Diagnostic jusqu'au moment où auront été étudiés les résultats des expériences-pilotes sur l'utilité des sérums desséchés sous congélation pour l'évaluation des épreuves sérologiques, car il pourrait être nécessaire de modifier les plans établis pour la conférence, au cas où il apparaîtrait que les sérums desséchés de référence, de divers degrés de sensibilité, provenant de syphilitiques et de non-syphilitiques, peuvent utilement servir à une appréciation de la valeur des tests sérologiques ;
6. PREND ACTE du fait que l'étude-pilote est en cours ;
7. ATTIRE l'attention sur les progrès réalisés dans l'échange d'échantillons entre divers laboratoires, et
8. APPROUVE la convocation, en 1952, du Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire.

(Résolution EB7.R66, *Actes off. Org. mond. Santé*, 32)

[2] Afin d'éviter que des retards ne soient apportés à l'examen du présent rapport, les membres du Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses ont été consultés par correspondance et se sont ralliés aux résolutions qui figurent à l'Annexe 2, page 31.

Sur l'invitation du Président, le Dr Mary Pangborn, Division of Laboratories and Research, New York State Department of Health, Albany, N.Y. (Etats-Unis d'Amérique), et le Dr C. Rein, Associate Clinical Professor of Dermatology and Syphilology, New York University Bellevue Medical Center N.Y. (Etats-Unis d'Amérique), ont assisté à plusieurs séances. Ces experts-conseils ont participé au colloque sur la syphilis convoqué par l'OMS, qui s'est tenu à Paris à la même époque.

Le Dr E. H. Hermans, Directeur médical de l'Association antivénérienne, Rotterdam (Pays-Bas), a assisté à une séance en qualité d'observateur du Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses.

Le Dr A. A. Miles, Director, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research (Medical Research Council), Londres (Royaume-Uni), a assisté à plusieurs séances en qualité de représentant du Comité d'experts pour la Standardisation biologique.

Le Dr J. A. Lorenzo, Directeur du Laboratoire central de Sérologie, Ministère de la Santé publique, Montevideo (Uruguay), désigné par le Ministère de la Santé publique de l'Uruguay en qualité d'observateur a assisté à plusieurs séances.

Le sous-comité a élu à l'unanimité Mr. A. Harris Président, le Dr I. N. Orpwood Price Vice-Président, et le Dr Venkatraman Rapporteur. Le projet d'ordre du jour a été adopté à la séance d'ouverture. La session a comporté 15 séances, et le rapport a été adopté à l'unanimité.

2. Progrès et perspectives

Le Comité d'experts des Maladies vénériennes a rappelé en 1949,[3] que toute activité antivénérienne rationnelle dépend en très grande partie de la conduite efficace des séro-réactions pour le dépistage de la syphilis ; il a signalé à quel point les méthodes, les techniques et le mode de communication des résultats des examens sérologiques manquaient d'uniformité. Le Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire, établi sur la recommandation du comité susmentionné, a fait sienne cette manière de voir à sa première session.[4] Après avoir procédé à un nouvel examen de la situation, le sous-comité a décidé qu'il devrait poursuivre ses travaux en s'inspirant de cette déclaration et que, au cours de l'année à venir, il devrait s'attacher tout particulièrement à conseiller l'OMS sur les nouveaux ordres d'activité qui pourraient contribuer à améliorer et à uniformiser les méthodes de séro-diagnostic de la syphilis sur le plan tant national qu'international.

---

[3] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **13**, 25

[4] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **14**, 6

Les travaux préparatoires pour la convocation de la Conférence internationale de Séro-diagnostic en 1951 se sont poursuivis en 1949 et 1950 selon les directives établies à l'origine par le comité principal[5] et mises au point par le sous-comité au cours de sa première session,[6] après approbation par la cinquième session du Conseil Exécutif[7] et par la Troisième Assemblée Mondiale de la Santé.[8]

Toutefois, certains progrès ont été réalisés depuis lors, et les techniques de dessiccation sous congélation sont désormais couramment utilisées dans la préparation des sérums-étalons utilisés pour la standardisation internationale des divers produits et des diverses méthodes. On n'a pas encore eu recours à ces techniques perfectionnées pour établir une collection de sérums syphilitiques de différents degrés de positivité, provenant de malades à différents stades de la syphilis, et de divers types de sujets présentant de fausses réactions positives. Au cas où il serait possible d'utiliser des sérums de ce genre comme étalons provisoires, les données de plusieurs problèmes importants relatifs à l'organisation de la Conférence internationale de Séro-diagnostic s'en trouveraient peut-être modifiées. En attendant que ces études préliminaires sur la possibilité d'établir une telle collection de sérums desséchés aient été menées à bonne fin, il conviendrait de surseoir à une organisation plus poussée de la conférence.

D'autre part, le sous-comité a passé rapidement en revue les progrès techniques relatifs aux tréponématoses autres que la syphilis ainsi que ceux qui touchent à la blennorragie et aux maladies vénériennes moins graves, progrès réalisés depuis la première session du sous-comité. On a fait observer que plusieurs de ces points mériteraient de retenir l'attention du sous-comité à une date ultérieure, à savoir :

1) les techniques de laboratoire relatives au lymphogranulome vénérien ;

2) la conservation de *Treponema pallidum* vivant hors de l'hôte humain ou animal ; les communications récentes relatives à la culture prétendue possible des tréponèmes sur des milieux artificiels ; les études sur le cycle évolutif de *T. pallidum* ; et les résultats obtenus dans les essais de différentiation au moyen du microscope électronique ;

3) les nouveaux résultats obtenus en ce qui concerne les rapports immunologiques entre les tréponèmes de la syphilis, du pian, du béjel, de la pinta, d'une part, et entre les diverses souches de *T. pallidum* lui-même, d'autre part ;

---

[5] *Actes off. Org. mond. Santé*, **8**, 63 ; **15**, 24

[6] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **14**, 6

[7] *Actes off. Org. mond. Santé*, **25**, 12

[8] Résolution WHA3.37, *Actes off. Org. mond. Santé*, **28**, 28

4) la possibilité d'appliquer le test de Nelson aux études sur les modifications de l'immunité chez l'homme et l'animal en relation avec le traitement ;

5) la découverte d'antigènes à base d'acide phosphatidique, autres que la cardiolipine.

Le sous-comité a procédé à l'examen de la sérologie et des techniques de laboratoire des maladies vénériennes et des tréponématoses telles qu'elles sont envisagées dans le programme et les activités de l'OMS pour 1949 et 1950 ; il a étudié soigneusement la documentation mise à la disposition des membres avant et pendant la deuxième session. Une grande partie de ces informations ont été demandées par le sous-comité lors de sa première session en vue de joindre à l'ordre du jour de la deuxième session une documentation à l'appui.

Cette documentation comprenait des données sur l'évaluation des résultats des tests effectués par différents laboratoires, notamment par le Statens Seruminstitut, Copenhague (Danemark), l'Institut Pasteur, Paris (France), le Venereal Diseases Reference Laboratory (Public Health Laboratory Research), St. Peter's Hospital, Londres (Royaume-Uni), et le Venereal Disease Research Laboratory (US Public Health Service), Communicable Diseases Center, Chamblee, Ga. (Etats-Unis d'Amérique) (auparavant Staten Island, N.Y.) ; les travaux sérologiques de l'équipe de démonstration antivénérienne à Simla (Inde), subventionnée par l'OMS ; l'effet de l'altération des échantillons à la suite du transport ; les erreurs de laboratoire ; et le programme de travail de l'International Treponematosis Laboratory Centre, de la Johns Hopkins University, Baltimore, Md. (Etats-Unis d'Amérique).

Plusieurs équipes de l'OMS ont passé à l'action au cours des quelques derniers mois, et des études préliminaires ont été entreprises en vue d'établir d'autres centres pour les équipes. Au cours des prochaines années, au fur et à mesure que les techniques devront s'adapter aux conditions tropicales, la sérologie des maladies vénériennes se heurtera à des difficultés jusqu'à présent encore insuffisamment étudiées ; les facteurs provoquant des fausses réactions positives feront l'objet d'un complément d'enquête. Les équipes recueilleront non seulement des données techniques sur les aspects sérologiques de la syphilis dans des conditions diverses et toujours changeantes, mais fourniront également à l'OMS des informations sur le pian et le béjel, qui pourront servir de base — moyennant une faible dépense supplémentaire — à l'étude comparée des caractéristiques biologiques et immunologiques et du rapport des tréponématoses avec leurs agents pathogènes respectifs. L'expérience acquise a montré que les échantillons de laboratoire et les animaux d'expérience peuvent désormais être expédiés par les équipes opérant dans différentes régions à l'International

Treponematosis Centre, Baltimore, afin que celui-ci puisse procéder au test d'immobilisation des tréponèmes ; ainsi, il sera possible de poursuivre, sur le plan international, l'étude des tréponématoses selon les directives recommandées au cours de la première session du sous-comité [9] et approuvées par le Comité d'experts des Maladies vénériennes au cours de la troisième session qu'il a tenue en 1949.[10]

3. Conférence internationale de Séro-Diagnostic

Le sous-comité a examiné en détail le rapport sur sa première session [11] ainsi que les observations du Comité d'experts des Maladies vénériennes sur ledit rapport.[12] Depuis la première session du sous-comité, l'OMS a réuni de nombreuses informations concernant le siège éventuel de la Conférence internationale de Séro-Diagnostic. L'OMS a également notifié aux Etats Membres que la conférence se tiendrait en 1951, conformément à la résolution adoptée par le Conseil Exécutif à sa cinquième session [13] et du fait que cet ordre d'activité a été inscrit au budget de 1951, tel qu'il a été approuvé par la Troisième Assemblée de la Santé [14] et par le Conseil Exécutif à la sixième session.[15] Un communiqué indiquant les grandes lignes de la conférence a été publié par la presse médicale, et des demandes préliminaires de participation à la conférence sont parvenues à l'OMS.

Il a été noté, d'autre part, que le Directeur général avait pris toutes dispositions utiles pour répondre d'une manière rationnelle aux besoins d'ordre statistique pendant la phase d'organisation de la conférence ainsi que pour l'évaluation des résultats obtenus.

3.1 *Considération générales*

Le sous-comité a confirmé qu'il était d'avis qu'une conférence constituerait un moyen utile d'évaluer l'efficacité respective des diverses méthodes de séro-diagnostic de la syphilis. Une conférence visant à la standardisation, sur le plan mondial, des techniques de séro-diagnostic ménagerait également l'occasion de procéder à un échange rapide et facile d'informations scientifiques, à la faveur des démonstrations et des discussions entre les sérologistes participants, auteurs des méthodes de réactions.

---

[9] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **14**, 17
[10] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **13**, 17
[11] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **14**
[12] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **13**, 26
[13] *Actes off. Org. mond. Santé*, **25**, 12
[14] Résolution WHA3.64, *Actes off. Org. mond. Santé*, **28**, 39
[15] Résolution EB6.R22, *Actes off. Org. mond. Santé*, **29**, 10

Le sous-comité a relevé les points suivants :

1) les fonds actuellement disponibles permettraient seulement la participation de 15 équipes de chercheurs, alors que 27 demandes de participation à la conférence, émanant d'auteurs de réactions et représentant 40 méthodes différentes, sont déjà parvenues ;

2) il serait difficile d'établir une base scientifique rationnelle pour limiter le nombre des participants et faire porter le choix sur les réactions susceptibles de présenter le plus grand intérêt pour la conférence ;

3) bien que les antigènes à base de cardiolipine aient été plus largement utilisés au cours de l'année écoulée, de nombreux laboratoires n'ont pas encore acquis l'expérience nécessaire de leur mode d'emploi, et il y a lieu de prévoir que plusieurs nouvelles réactions, ou modifications d'anciennes réactions, feront l'objet de publications au cours de l'année ; ainsi les difficultés de choisir les réactions pour la conférence seront plus considérables qu'on ne le présumait il y a un an ;

4) les échantillons de sérum desséché sous congélation pourraient être convenablement utilisés soit comme témoins soit à la place de sang complet pour évaluer l'efficacité respective des réactions ; la possibilité d'employer ces préparations à cette fin pourrait être déterminée au préalable à peu de frais, dans un délai de six mois.

Le sous-comité a étudié en détail le point 4) et a examiné l'utilité qu'il y aurait à établir une collection de sérums desséchés sous congélation, de divers degrés de positivité, provenant de malades à différents stades de la syphilis et de différents types de sujets présentant de fausses réactions positives. L'utilisation d'échantillons de tels sérums pourrait permettre de choisir les épreuves les meilleures et les plus sérieuses en vue de leur démonstration à la conférence.

Avec les techniques utilisées antérieurement, il était difficile de maintenir la stabilité des sérums desséchés, faiblement positifs ou représentant divers types de réaction faussement positives. Le représentant du Comité d'experts pour la Standardisation biologique a signalé qu'on disposait désormais de méthodes de dessiccation sous congélation des sérums, qui n'avaient pas été appliquées jusqu'ici aux sérums de syphilitiques. Le sous-comité a accueilli avec faveur la proposition d'organiser une étude-pilote pour déterminer si les échantillons de sérum, déshydraté d'après ces méthodes, satisferaient aux conditions essentielles des réactions de fixation du complément et de floculation pour le diagnostic de la syphilis. Un plan pour la conduite d'une étude-pilote de cette nature est annexé au présent rapport.[16] Ce plan a été préparé et recommandé par le représentant du Comité d'experts

[16] Annexe 1, page 26

pour la Standardisation biologique, étant entendu que l'étude serait exécutée en collaboration avec le Statens Seruminstitut, Copenhague, et les six laboratoires suivants :

Institut Pasteur, Paris, France

School of Tropical Medicine, Calcutta, Inde

Hôpital municipal et Hôpital Beilinson, Tel-Aviv, Israël

Institut Gade, Université de Bergen, Norvège

Venereal Diseases Reference Laboratory, St. Peter's Hospital, Londres, Royaume-Uni

Venereal Disease Research Laboratory, Communicable Diseases Center, Chamblee, Ga., Etats-Unis d'Amérique.

L'étude-pilote devra porter exclusivement sur les sérums de 12 donneurs, et les résultats observés ainsi que les rapports établis devront être communiqués dans les six mois qui suivront. Les observations doivent être adressées au Secrétaire du sous-comité aux fins d'analyse et de communication aux membres du sous-comité et aux laboratoires participants ainsi qu'aux membres du Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses et aux membres du Comité d'experts pour la Standardisation biologique, pour plus ample examen.

Si cette étude-pilote donne des résultats *encourageants*, sans toutefois qu'ils soient entièrement *satisfaisants*, il y aurait lieu de la renouveler afin d'examiner d'une manière plus approfondie les facteurs qui lui ont été défavorables et les améliorations techniques éventuelles qui pourraient être apportées en vue d'obtenir des sérums syphilitiques desséchés et stables, à divers degrés de positivité.

Au cas où les résultats obtenus seraient *satisfaisants*, il serait justifié de réunir un grand nombre de sérums desséchés sous congélation, provenant de sujets atteints de syphilis à divers stades, traitée et non traitée, et à divers degrés de positivité. Cette collection comprendrait aussi des sérums de sujets présentant de fausses réactions positives, atteints de diverses maladies et affections, et provenant de différentes parties du monde ; le sous-comité reprendrait alors l'étude de la question à sa prochaine session en vue d'établir, à titre provisoire, des étalons de sérums desséchés. Il a été suggéré qu'il serait nécessaire de disposer de 80 sérums et d'environ 500 ampoules de chaque sérum. Une telle entreprise exigerait beaucoup de temps, mais si elle était menée à bonne fin, il serait possible d'établir un centre ayant qualité pour délivrer des sérums sur demande en vue d'une investigation et d'une évaluation rapide de toutes nouvelles méthodes d'épreuve. Enfin, ces sérums desséchés pourraient remplacer les échantillons de sang complet pour l'évaluation de l'efficacité respective des séro-réactions.

En raison de ces considérations, le sous-comité propose de surseoir à l'organisation définitive de la conférence de séro-diagnostic jusqu'à ce que les résultats de l'étude-pilote soient acquis, au début de l'année 1951. Il sera peut-être possible alors de déterminer plus nettement l'intérêt que présenteraient respectivement une conférence centrale unique, des conférences régionales multiples, ou encore le choix de laboratoires déterminés dans plusieurs parties du monde en vue d'évaluer les techniques sérologiques récemment publiées. D'autre part, il y aurait lieu de préciser, lors d'une réunion du sous-comité, tenue au début de 1951, la valeur que présentent les sérums déshydratés en tant que moyens de choisir les réactions qu'il y aurait lieu d'admettre à la conférence de séro-diagnostic, ainsi que la valeur générale de cette étude en corrélation avec le programme de standardisation à long terme adopté par l'OMS dans la sérologie de la syphilis.

3.2 *Organisation de la conférence*

Etant donné que le programme définitif et l'organisation pratique de la conférence centrale de sérologie doivent dépendre, dans une large mesure, des résultats de l'étude-pilote précitée, le sous-comité n'a pas discuté en détail l'organisation administrative de la conférence.

Les observations suivantes, de caractère général, ont été présentées :

1) Le sous-comité a estimé qu'il y aurait intérêt à adjoindre aux sérologistes participants un technicien ; ainsi on pourrait examiner chaque jour plus de 100 sérums et éviter que le facteur temps n'influe sur l'exactitude des épreuves exécutées. La répétition et l'évaluation quantitative de chaque séro-réaction impliquerait un travail plus considérable que dans les conférences internationales antérieures.

2) Le sous-comité ayant été saisi (comme il l'avait demandé au cours de sa première session [17]) d'un rapport sur les locaux disponibles à Copenhague, Londres et Paris, respectivement, a estimé que, pour le moment, les locaux qui seraient disponibles à Paris à l'automne 1951 étaient mieux aménagés que ceux de Copenhague, tandis qu'il n'en existe pas à Londres. De vastes laboratoires pourvus de tables de travail de 4 m au moins et présentant une surface de plus de 20 m^2 pour chaque participant constitueraient une condition minimum.

3) Le sous-comité a été d'avis qu'il y aurait lieu d'obtenir l'assistance technique, non seulement des laboratoires situés dans la région où aura lieu la conférence, mais encore de ceux d'autres pays ; le sous-comité s'est félicité d'apprendre, par l'intermédiaire de l'OMS, que le US Public Health

---

[17] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **14**, 8

Service avait fait savoir qu'il serait disposé à collaborer et à participer à l'organisation de la conférence.

4) Le sous-comité a estimé que la conférence devrait, indépendamment des tests adoptés en vue de la vérification de la spécificité des séro-réactions, étudier les réactions de fixation du complément, de floculation en tube et de floculation sur lames, qu'il s'agisse du sang ou du liquide céphalo-rachidien. Il a estimé que le test d'immobilisation du tréponème (Nelson) devrait constituer pour la conférence un ordre d'activité essentiel.

Lors de la discussion relative à l'évaluation des méthodes sérologiques qui seraient effectuées soit au cours d'une conférence soit par toute autre voie, sous les auspices de l'OMS, les points suivants ont été également mis en lumière :

1) Une conférence permettrait d'évaluer et de consigner le degré d'exactitude et de simplicité technique des diverses réactions ; d'autre part, elle pourrait retenir les réactions les plus utiles et les mieux adaptées aux conditions régnant dans diverses parties du monde.

2) Il serait possible, au cours d'une conférence, de faire distribuer à tous les sérologistes chaque échantillon dans les mêmes conditions et en même temps.

3) L'évaluation des méthodes, au cours de conférences antérieures, a constitué un élément utile d'appréciation pour choisir les épreuves qui pourraient être adoptées, à l'échelle nationale, dans plusieurs pays.

On a exprimé l'opinion qu'une conférence centrale se bornerait à constater l'aptitude de plusieurs techniciens à appliquer certaines techniques au cours de 10 à 15 journées de travail qu'il n'était pas démontré que d'excellents résultats seraient obtenus par tous ou même par de nombreux autres techniciens d'autres pays opérant dans d'autres conditions. Le sous- comité a donc examiné la possibilité d'étudier dans plus d'un laboratoire la sensibilité et la spécificité de chaque méthode à évaluer.

Le sous-comité a examiné des extraits de rapports relatifs aux conférences de laboratoire antérieures, en particulier celle qui s'est tenue à Washington, D.C. (Etats-Unis d'Amérique) en 1941, et a reçu de nouvelles informations sur les techniques pour les prises de sang et de liquide céphalo-rachidien. Il a été saisi d'un rapport statistique sur certains résultats obtenus, et le vœu a été exprimé que la documentation de la conférence de 1941 et les évaluations effectuées ultérieurement soient utilisées pour l'analyse statistique des variations constatées dans les résultats de réactions effectuées à deux reprises.

3.3 *Sélection des participants*

Le sous-comité a étudié diverses méthodes de sélection des participants à la conférence. Il s'est déclaré convaincu qu'il était impossible de faire, en se bornant aux tests écrits, un choix logique et scientifiquement fondé entre les diverses techniques proposées. Du point de vue des techniques de laboratoire, les méthodes effectivement proposées étaient, dans de nombreux cas, ignorées des membres du sous-comité. En effet, un grand nombre de réactions ne sont utilisées que sur le plan national, et certaines d'entre elles ont été modifiées si récemment qu'on ne pouvait faire état de descriptions écrites à leur sujet. Etant donné que la technique de plusieurs réactions a été modifiée depuis lors et ne pouvait être jugée sur la base de l'expérience acquise, le sous-comité a admis que l'évaluation des résultats obtenus au cours des conférences sérologiques antérieures, tant nationales qu'internationales, ne constituait pas une base rationnelle de sélection.

Le sous-comité a discuté de l'utilité de convoquer des conférences régionales, soit comme conférences préliminaires, soit en lieu et place d'une conférence centrale. Il a été d'avis que la convocation de conférences régionales préliminaires entraînerait de lourdes dépenses budgétaires. D'autre part, étant donné que plusieurs réactions très employées seraient retenues et que des sérologistes autres que les auteurs de réactions devraient les exécuter, ces conférences donneraient lieu à de nouveaux problèmes de sélection, ce qui causerait un surcroît de difficulté.

Le sous-comité a examiné la possibilité de choisir les participants à une conférence en procédant à une étude préalable au cours de laquelle seraient utilisés des échantillons appropriés de sérum, sous forme desséchée ; il s'est prononcé en faveur d'une telle sélection lorsque des sérums-étalons de ce genre auraient été éventuellement établis en conclusion de l'étude-pilote (voir section 3.1).

3.4 *Recommandations*

Le sous-comité a adopté la résolution suivante :

Le Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire du Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses,

Ayant étudié la documentation relative aux progrès réalisés dans l'organisation de la Conférence internationale de Séro-Diagnostic ;

Ayant examiné les divers aspects techniques et autres du problème de la standardisation et de l'évaluation des méthodes de séro-diagnostic de la syphilis ;

Ayant étudié les avis du représentant du Comité d'experts pour la Standardisation biologique,

RECOMMANDE

1. de procéder à une étude-pilote limitée, comme il est suggéré dans le plan établi en collaboration avec le Comité d'experts pour la Standardisation biologique,[18] en vue de déterminer la possibilité d'utiliser les sérums desséchés sous congélation de sujets syphilitiques et les sérums faussement positifs comme références, à différents degrés de réactivité ;

2. d'utiliser les résultats de l'étude-pilote — s'ils étaient satisfaisants — en vue de constituer une collection importante de sérums déshydratés d'après laquelle pourrait être fait le choix des réactions qu'il y aurait lieu de retenir pour la conférence internationale de séro-diagnostic dont la réunion est envisagée ;

3. de surseoir à l'organisation définitive de la Conférence internationale de Séro-Diagnostic qui doit se tenir en 1951 jusqu'à ce que l'on puisse faire état des résultats de l'étude-pilote susvisée ;

4. d'examiner à nouveau, à la prochaine réunion du sous-comité, l'intérêt que pourraient présenter les résultats de l'étude-pilote dans l'exécution du programme à long terme poursuivi par l'OMS pour standardiser les méthodes de séro-diagnostic de la syphilis et de maintenir, à cet égard, une liaison étroite avec le Comité d'experts pour la Standardisation biologique.

4. Activités d'ordre national et international en matière de séro-diagnostic

4.1 *Evaluation des résultats obtenus par les divers laboratoires*

Après avoir examiné le rapport sur l'échange d'échantillons de sang entre le Statens Seruminstitut, Copenhague (Danemark), l'Institut Pasteur de Paris (France), le Venereal Diseases Reference Laboratory (Public Health Laboratory Service), St. Peter's Hospital, Londres (Royaume-Uni) et le Venereal Disease Research Laboratory (US Public Health Service), Communicable Diseases Center, Chamblee, Ga. (Etats-Unis d'Amérique) (auparavant Staten Island, N.Y.), le sous-comité s'est déclaré en faveur du maintien de tels échanges et de l'extension de ce système à d'autres régions. En effet, il a estimé que ces échanges entre les laboratoires nationaux permettraient d'obtenir des indications sur :

a) la sensibilité respective d'une seule et même réaction, selon le laboratoire où elle est pratiquée ;

b) les degrés respectifs de sensibilité des différentes techniques utilisées couramment dans les divers laboratoires ;

c) l'influence du transport sur les échantillons ;

---

[18] Voir Annexe 1, page 26.

d) les échantillons de sérum des catégories de donneurs, que les divers laboratoires ne peuvent se procurer sur place.

Le sous-comité a reconnu qu'il était nécessaire d'adjoindre des renseignements cliniques aux échantillons échangés entre les laboratoires, afin d'avoir les moyens d'évaluer les différences possibles de sensibilité.

Il a estimé important qu'au cours de ces échanges les laboratoires participants exécutent au moins une épreuve en commun. Si, par accord mutuel, ces laboratoires recouraient aux mêmes techniques et aux mêmes antigènes provenant de lots identiques, pour pratiquer des réactions sur les échantillons échangés, l'évaluation statistique des résultats obtenus en serait facilitée d'autant.

Au cours de la phase initiale de l'évaluation des résultats obtenus par les divers laboratoires, la transmission de certains échantillons de sérum a soulevé des difficultés douanières. Ces difficultés ont été résolues grâce à l'action conjuguée du ministère de la santé intéressé, du laboratoire destinataire et de l'OMS. Afin d'obvier à de telles difficultés lors de l'extension du programme d'échanges, le sous-comité a suggéré que l'OMS avise au meilleur moyen de décrire les échantillons et de les marquer d'une manière distincte afin d'accélérer leur envoi par la poste et leur passage en douane.

4.2 *Stabilité des échantillons de sang transmis par la poste*

Avant de convoquer une conférence sérologique internationale, il y aurait lieu de se documenter sur les risques, les modifications éventuelles que pourraient subir les séro-réactions, effectuées sur des échantillons de sang envoyés par la poste de régions qui n'ont pas encore participé à ces échanges. Après une discussion sur les diverses méthodes utilisables, il a été suggéré que les laboratoires représentés par des membres du sous-comité et, éventuellement, certains autres laboratoires ayant désigné des membres du groupe consultatif d'experts, procèdent à un complément d'enquête en expédiant des échantillons de sang et en se les faisant réexpédier aux fins de nouvel examen.[19]

Etant donné que la conférence fera porter ses expériences sur des sérums provenant de catégories spéciales de groupes de donneurs des zones tropicales, le sous-comité a estimé que le laboratoire du Guatemala,

---

[19] Il y aurait lieu de prélever quatre échantillons sur chaque sujet devant faire l'objet de ce test : un qui serait examiné le même jour, deux qui seraient envoyés par la poste dans une autre ville d'où ils seraient immédiatement réexpédiés, le quatrième devant être conservé à + 4°C dans le laboratoire expéditeur. Les échantillons réexpédiés et l'échantillon conservé devraient être examinés simultanément. Il faudrait procéder à une double épreuve sur chaque échantillon examiné en recourant à des méthodes quantitatives, afin d'obtenir des données statistiques pour mesurer le changement de titre imputable au transport.

subventionné par le Bureau Sanitaire Panaméricain, devait être en possession de données fondamentales utiles dont il conviendrait d'avoir communication le plus tôt possible.

L'étude-pilote des sérums desséchés sous congélation visée à l'Annexe 1 (voir page 26) constitue une autre forme d'échange des échantillons ; elle sera étendue dès que possible à d'autres laboratoires.

4.3 *Conservation des sérums*

Le sous-comité a examiné des rapports relatifs aux expériences de conservation instituées sur des sérums *naturels*, au cours de l'année 1949/50. Il a été signalé que les sérums se conservaient bien lorsqu'ils étaient emmagasinés à $-10°$ C et à $+4°$ C. Sept sérums donnant de fausses réactions positives avaient conservé également leur pouvoir de réaction après conservation pendant 30 jours à $-10°$ C. Certains laboratoires utilisent comme témoins pour la détermination de la sensibilité quotidienne des mélanges de sérums, desséchés sous congélation selon des méthodes relativement simples. Le programme d'activité envisagé par l'OMS à cet égard, et qui préconise l'emploi de méthodes de dessiccation plus perfectionnées comme base à l'expérience-pilote projetée, est tracé dans ses grandes lignes à l'Annexe 1 (voir page 26).

Le sous-comité a examiné également les moyens de maintenir la séro-réactivité de différents types d'échantillons, à savoir le sérum accompagné du caillot, le sang citraté, le sang hépariné, ainsi que des sérums et des liquides céphalo-rachidiens avec ou sans agent de conservation (le merthiolate). Le sous-comité a été informé que le sérum au merthiolate avait été utilisé avec succès dans certains laboratoires des Etats-Unis.

4.4 *Informations sur les méthodes de séro-diagnostic utilisées dans différentes parties du monde*

Le sous-comité a étudié les rapports relatifs aux méthodes sérologiques utilisées dans diverses parties du monde, qui sont parvenus au Secrétariat en réponse à une circulaire de l'OMS. Les informations fournies par un certain nombre de pays ne sont pas encore suffisantes, et le sous-comité a exprimé le désir de reprendre l'étude de cette question à une session ultérieure. Il y aurait lieu d'obtenir des renseignements précis de chaque source, au moyen de références ou de textes publiés, ainsi qu'il est demandé dans le questionnaire. Les références aux techniques de réactions modifiées devraient être accompagnées d'une description détaillée de la variante.

5. Cardiolipine

Après avoir examiné à nouveau les recommandations relatives à la cardiolipine et à la lécithine purifiée (Pangborn) présentées à sa première session,[20] le sous-comité a étudié les progrès réalisés dans la production et l'utilisation de ces réactifs dans différentes régions du monde, au cours de l'année écoulée. Le sous-comité a eu le privilège d'entendre un exposé du Dr Mary Pangborn, qui a donné des précisions sur les méthodes actuelles de production et de contrôle de la cardiolipine et de la lécithine. Des avis ont été également donnés au cours de la discussion générale sur les méthodes envisagées pour ces produits.

5.1 *Considérations générales*

La production de la cardiolipine et de la lécithine s'est développée à un tel point que ces produits se trouvent actuellement dans le commerce ; il est fâcheux, toutefois, qu'ils ne puissent être obtenus que de régions à monnaie forte. La production hors des Etats-Unis a commencé dans un nombre limité de pays, mais, dans quelques cas seulement, elle est suffisante pour couvrir les besoins nationaux. Dans plusieurs pays, certains laboratoires ont entrepris la préparation de ces produits à titre expérimental, et d'autres laboratoires envisagent de suivre leur exemple. Il résulte des informations présentées au sous-comité que la production en faibles quantités est la règle plutôt que l'exception, en sorte que tous les laboratoires ne disposent pas de quantités suffisantes pour employer couramment cet antigène. Le sous-comité a estimé que la production en grand, dans les pays à monnaie faible, devrait être encouragée, car cela permettrait aux Etats qui ne produisent pas eux-mêmes des antigènes à base de cardiolipine de se les procurer plus facilement.

A cet égard, le sous-comité s'est félicité d'être saisi d'une proposition appuyée conjointement par l'OMS et le FISE en vue d'établir, dans l'Inde, un laboratoire central produisant de la cardiolipine.

Au cours de l'année écoulée, de nombreuses méthodes sérologiques ont été modifiées du fait de l'introduction d'antigènes à base de cardiolipine-lécithine. Certaines de ces méthodes ne sont parvenues à la connaissance du sous-comité que par voie de communications personnelles émanant des laboratoires. Plusieurs laboratoires utilisent actuellement un ou plusieurs antigènes à base de cardiolipine, soit comme compléments d'autres antigènes, soit à leur place. D'une manière générale, le sous-comité est d'avis que les difficultés monétaires et les problèmes techniques soulevés

---

[20] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **14**, 14

par l'organisation d'une production nationale ont pour effet de retarder les expériences et, à plus forte raison, l'emploi général d'antigènes à base de cardiolipine.

L'emploi des antigènes contenant de la cardiolipine a permis d'augmenter à la fois la sensibilité et la spécificité des réactions sérologiques pour le diagnostic de la syphilis. L'emploi général d'un antigène à base de cardiolipine ménagerait de nouvelles possibilités de standardiser les réactions sérologiques aux degrés voulus de réactivité et, par la suite, de choisir une ou plusieurs réactions pour servir de méthode standard universelle.

L'adoption de nouveaux réactifs doit être fondée sur des preuves expérimentales suffisantes démontrant que le produit donne satisfaction dans les conditions locales intéressant à la fois le laboratoire et la nature des échantillons mis à l'épreuve. Le sous-comité a estimé que, en raison des progrès prévus dans l'emploi de la cardiolipine, il y aurait lieu de prendre toutes précautions utiles pour assurer un contrôle général de la pureté des antigènes à base de cardiolipine et qu'il conviendrait de définir d'une manière satisfaisante tous les composants desdits antigènes. Les avantages que présente l'utilisation de ces antigènes seraient réduits à néant si des produits peu satisfaisants étaient écoulés sur le marché ou fabriqués en petites quantités dans des laboratoires, aux fins d'emploi local, sans contrôle préalable approprié.

Aux Etats-Unis, l'ensemble de la production est régi par le brevet N° 2.456.836 (21 décembre 1948), pris par le Dr Pangborn et cédé au New York State Department of Health sur une base non commerciale et à des fins non lucratives, en vue d'assurer le contrôle de la pureté de la cardiolipine. Tous les fabricants intéressés des Etats-Unis ont signé un accord stipulant que chaque lot de cardiolipine produit dans leur établissement sera contrôlé par la Division of Laboratories and Research du New York State Department of Health. La plupart de ces producteurs demandent également que les échantillons de la lécithine purifiée à utiliser soient analysés ; toutefois, ce produit n'est pas breveté et ne fait l'objet d'aucun accord. Les analyses de contrôle, tant de la cardiolipine que de la lécithine, ont été exécutées à titre gratuit. Depuis que la production de la cardiolipine a commencé à titre expérimental en dehors des Etats-Unis, de nombreux échantillons ont été reçus et éprouvés par la Division of Laboratories and Research du New York State Department of Health. Le sous-comité a été informé par le Dr Pangborn que ce travail ne pourrait se poursuivre indéfiniment, car il impose une lourde charge de nature à augmenter encore.

Le sous-comité a confirmé sa manière de voir sur le caractère international des problèmes relatifs à la standardisation des antigènes à base de

cardiolipine et s'est rallié aux suggestions suivantes concernant les moyens par lesquels l'OMS pourrait contribuer à résoudre cette question :

1) Il y aurait lieu de faire figurer une description de l'étalon de cardiolipine et de la lécithine purifiée [21] dans la *Pharmacopoea Internationalis*.

2) Ladite description devrait être portée à l'attention du Comité d'experts pour la Standardisation biologique, en vue d'obtenir à nouveau l'avis de ce comité quant à la possibilité d'établir des étalons internationaux pour la cardiolipine et la lécithine purifiée. Le Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire s'est félicité de ce que le Comité d'experts pour la Standardisation biologique ait invité deux de ses membres à participer à sa prochaine réunion pour discuter cette question de manière plus approfondie.

3) Il y aurait lieu de choisir un nombre restreint de laboratoires, chargés d'entreprendre le contrôle des nouveaux lots de cardiolipine et de lécithine purifiée. Le sous-comité a suggéré que l'OMS étudie la possibilité d'appuyer de tels ordres d'activité par des subventions et de renforcer le personnel technique de tels laboratoires par l'attribution de bourses d'études. Un ou plusieurs de ces laboratoires devraient être situés dans une zone tropicale ou subtropicale, afin de mettre à la disposition des expérimentateurs des sérums de différents types locaux.

La question des centres de contrôle pour la cardiolipine et la lécithine devrait être étudiée en relation avec la recommandation qui figure dans le rapport du sous-comité sur sa première session :

« que ... les membres du sous-comité établissent un plan en vue de l'institution d'un système mondial de standardisation des séro-réactions et des antigènes pour le dépistage de la syphilis, lequel viserait à la désignation ultérieure d'un ou plusieurs centres qui seraient chargés de délivrer les échantillons-témoins et les antigènes-étalons aux laboratoires régionaux et nationaux de séro-diagnostic. » [22]

Le sous-comité est d'avis que les laboratoires désignés pour procéder au contrôle de la cardiolipine devront recevoir des échantillons de la Division of Laboratories and Research, du New York State Department of Health, aux fins de référence et en vue de l'exercice des techniques de standardisation. Le sous-comité estime également que les laboratoires ainsi désignés doivent demeurer en liaison la plus étroite possible, en échangeant des échantillons et des informations. Il y aurait lieu, d'autre part, de procéder, dans ces centres de contrôle, à des travaux de recherche sur les méthodes sérologiques autres que celles actuellement employées, qui pourraient être

---

[21] A préparer par les soins de la Division of Laboratories and Research, New York State Department of Health, Albany, N.Y., Etats-Unis d'Amérique.

[22] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **14**, 14

utiles pour déterminer le degré de pureté ou d'impureté de la cardiolipine et de la lécithine.

Pour assurer dans de bonnes conditions le contrôle actuel de la cardiolipine et de la lécithine, il sera nécessaire d'appliquer à la fois des méthodes chimiques et sérologiques.

Le contrôle chimique qui pourrait être effectué dans des laboratoires d'analyses bien équipés est un préliminaire nécessaire ; seuls, les produits qui satisfont aux épreuves chimiques devraient être soumis au titrage sérologique. Le contrôle sérologique de la cardiolipine et de la lécithine peut être pratiqué dans un laboratoire de sérologie doté d'un personnel familiarisé avec la comparaison des antigènes et disposant de la possibilité d'examiner le sérum de sujets syphilitiques, de sujets normaux et, si possible, de sujets dont le sérum donne de fausses réactions positives. A partir de chaque nouveau lot de cardiolipine et de lécithine, il y aurait lieu de préparer des antigènes pour les épreuves de floculation et de fixation du complément, en se fondant sur une formule déterminée et en utilisant pour une nouvelle cardiolipine la lécithine-étalon, et pour une nouvelle lécithine la cardiolipine-étalon. Ces antigènes devront être ensuite comparés avec d'autres antigènes contenant de la cardiolipine-étalon et de la lécithine-étalon dans les mêmes proportions. Il y aurait lieu, à partir de ces deux antigènes, de procéder à des épreuves parallèles sur plusieurs centaines d'échantillons pendant plusieurs jours ; ces épreuves ne devraient pas présenter d'écart important et comprendre des réactions quantitatives.

Il conviendrait d'appliquer des méthodes statistiques pour déterminer le degré de constance de l'épreuve employée, afin d'éviter l'élimination d'échantillons, sur la base de « différences » qui, en fait, se situent entre les limites d'erreur de lecture. Les indications de cette nature relatives aux méthodes de contrôle devraient être publiées par les soins de l'OMS.

Le contrôle du degré de pureté des antigènes serait extrêmement compliqué s'il était de règle de se borner à une production limitée dans un grand nombre d'entreprises ; en effet, les opérations de contrôle sont identiques, que le lot contienne 1 g ou qu'il en contienne 20.[23]

La pureté des antigènes à base de cardiolipine et de lécithine dépend non seulement d'un contrôle approprié de ces deux éléments, mais encore d'un degré de pureté suffisant de l'alcool et du cholestérol ou de toutes autres substances utilisées. Si l'antigène à base de cardiolipine contenait d'autres composants, ceux-ci devraient être définis du point de vue chimique. En cas d'impossibilité, il y aurait lieu de pratiquer un contrôle sérologique analogue à celui qui a été indiqué pour la cardiolipine, et les produits dont le degré de réactivité s'écarterait de celui des produits préparés

[23] Voir *Bull. Org. mond. Santé*, 1951, **4**, sous presse.

antérieurement ne devraient pas être utilisés avant que leur sensibilité et leur spécificité n'aient été l'objet d'une nouvelle et complète évaluation.

Le sous-comité a décidé qu'il y avait lieu de réserver le terme « cardiolipine » pour désigner l'acide phosphatidique complexe lui-même et le nom d'antigène à base de cardiolipine pour désigner les antigènes préparés à partir de ce produit, en ajoutant, à des fins sérologiques, d'autres substances telles que la lécithine, le cholestérol, par exemple. Il conviendra de toujours préciser la nature de l'épreuve pour laquelle un antigène à base de cardiolipine a été préparé.

Le sous-comité a examiné les informations récentes relatives aux perfectionnements des méthodes de production de cardiolipine et de lécithine (purification par l'acide acétique, emploi de lécithine d'œuf au lieu de lécithine de cœur, possibilité de contrôler le degré de pureté au moyen de la chromatographie). Les résultats des expériences actuellement en cours permettront probablement de simplifier dans une certaine mesure la production de la lécithine.

La préparation d'une qualité uniformément pure de lécithine pourrait être grandement facilitée si l'on substituait la lécithine extraite de l'œuf à celle qui est préparée à partir de myocarde. D'importantes études inédites sur la lécithine d'œuf et la lécithine de cœur, effectuées au cours de l'année écoulée, ont montré que la zone de réaction optimum de la lécithine d'œuf était un peu plus large que celle de la lécithine de myocarde et que ces produits ont pu être remplacés l'un par l'autre sans que l'on eût enregistré de modifications de la sensibilité et de la spécificité dans les examens effectués jusqu'ici. Le sous-comité a exprimé le vœu que la description des deux sortes de lécithine figure dans la monographie préparée pour le Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées et que l'effet de l'emploi de la lécithine d'œuf dans la production des antigènes à base de cardiolipine soit évalué sur les échantillons de sérums qui n'avaient pas été essayés jusqu'ici.

Pour autant qu'on le sache, la synthèse de la cardiolipine n'a pas encore été tentée à ce jour ; le sous-comité a été informé que, selon toute probabilité, une telle synthèse présenterait de grandes difficultés.

Des substances ressemblant à la cardiolipine et apparentées aux acides phosphatidiques complexes ont été préparées à partir du bacille tuberculeux, de certains légumes et du blé. Un acide phosphatidique complexe a récemment été isolé de l'embryon de blé en Finlande.[24] L'usage de cette substance, qui a été dénommée sitolipine, se trouve actuellement au stade expérimental ; il résulte des premières informations qu'elle pourrait être utilisée dans le séro-diagnostic de la syphilis. Le sous-comité croit savoir que la sitolipine

---

[24] *Ann. Med. exp. Biol. fenn.* 1950, **1**, 72

est d'un prix peu élevé et facile à produire. Il y aurait donc lieu de suivre de près les expériences pratiquées avec la sitolipine ; le sous-comité estime que, pour éviter toute nouvelle confusion, la technique de la préparation de la sitolipine devrait être publiée intégralement le plus tôt possible, que des échantillons purifiés de sitolipine devraient être distribués, à des fins de comparaison, aux laboratoires ayant acquis de l'expérience dans les travaux sur la cardiolipine, et que de vastes expériences devraient être instituées pour déterminer la valeur que présente ce nouveau composé du point de vue sérologique. Les travaux de cette nature devraient être exécutés et contrôlés d'une manière analogue à ceux dont la cardiolipine a fait l'objet.

5.2 *Recommandations*

Le sous-comité a adopté les résolutions suivantes :

I. Le Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire du Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses,

Ayant examiné le rapport sur la production et le contrôle de la cardiolipine et de la lécithine, et

Ayant pris acte des conseils du Dr Mary Pangborn de la Division of Laboratories and Research, New York State Department of Health (Etats-Unis d'Amérique),

RECOMMANDE

1. que la production de la cardiolipine soit encouragée dans quelques laboratoires centraux situés en particulier dans les régions à monnaie faible ;

2. que l'Organisation Mondiale de la Santé réunisse et communique aux autorités sanitaires et aux principaux laboratoires des informations techniques sur les méthodes d'isolement, de purification et de standardisation tant de la cardiolipine que de la lécithine, ainsi que sur le contrôle de ces produits ;

3. que le Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées soit invité à examiner la possibilité de faire figurer dans la *Pharmacopoea internationalis* des monographies sur la cardiolipine et la lécithine purifiée ;

4. que des données techniques sur la production de la cardiolipine et de la lécithine soient transmises au Comité d'experts pour la Standardisation biologique, en vue d'obtenir de nouveaux avis de ce comité quant à l'établissement d'étalons internationaux pour la cardiolipine et la lécithine ;

5. que, indépendamment de la Division of Laboratories and Research, New York State Department of Health (Etats-Unis d'Amérique), il y

aurait lieu de pressentir un nombre limité d'autres laboratoires qui seraient chargés de contrôler le degré de pureté de la cardiolipine et de la lécithine.

II. Le Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire du Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses,

Afin de différencier les nombreux types d'antigènes actuellement utilisés pour le séro-diagnostic de la syphilis, y compris les antigènes à base de cardiolipine et de lécithine purifiée,

RECOMMANDE que tous les échantillons d'antigènes préparés pour le séro-diagnostic de la syphilis soient accompagnés d'indications spéciales concernant leur composition et leurs caractéristiques, ou pourvus d'une étiquette portant ces indications.

6. Etudes sur le tréponème

Le sous-comité a relevé avec un vif intérêt les progrès réalisés dans les études de l'OMS sur le tréponème ; il est convaincu de la valeur de la coopération envisagée entre plusieurs équipes de l'OMS opérant dans des régions où les différentes tréponématoses sévissent à l'état endémique, d'une part, et l'International Treponematosis Laboratory Centre, à Baltimore, Md. (Etats-Unis d'Amérique), d'autre part.

Le sous-comité s'est félicité d'apprendre que les tests d'immobilisation du tréponème (Nelson) pouvaient être pratiqués dans les laboratoires de différents pays. Il y aurait un intérêt particulier à ce que ces tests soient effectués dans des pays où les tréponématoses autres que la syphilis présentent un haut degré de fréquence, par exemple en Indonésie, en Irak, en Thaïlande, où les programmes patronnés par l'OMS et le FISE sont actuellement en cours d'exécution.

Le sous-comité a été d'avis de faire figurer le test d'immobilisation du tréponème parmi ceux qui sont appliqués lorsqu'il y a lieu d'analyser les échantillons de sérum desséché sous congélation. Il conviendrait de poursuivre les recherches sur le test de Nelson afin de contrôler sa spécificité et sa valeur dans les cas de syphilis sans manifestations cliniques, mais présentant une séro-positivité persistante démontrée par une ou plusieurs séro-réactions pratiquées avec un antigène à base de cardiolipine.

Le sous-comité a examiné les informations récentes en ce qui concerne la culture de *T. pallidum* virulents et leur utilisation ultérieure dans les séro et les dermo-réactions, pour le dépistage de la syphilis.[25] Les informations et les données résultant de la répétition de ces expériences devraient

[25] US Pat. No. 2.513.327, 4 juillet 1950. Culture du *Treponema pallidum* et substances qui en proviennent.

être portées à l'attention du sous-comité et des membres du groupe d'experts. Le sous-comité continuera de s'intéresser aux efforts tentés pour cultiver le tréponème sur des milieux artificiels, car une réussite de cette tentative serait de nature à contribuer à l'amélioration des méthodes de séro-diagnostic.

Le sous-comité reconnaît que le transport de matériel infecté à travers les frontières nationales soulève certains problèmes pratiques. Il y aurait donc lieu d'entamer des négociations à ce sujet avec les autorités douanières et vétérinaires compétentes bien avant que ces expéditions aient lieu ; l'OMS devrait participer aux dispositions à prendre en cas de nécessité. Les méthodes par lesquelles l'OMS pourrait apporter sa collaboration à cet égard devraient faire l'objet d'une étude spéciale.

7. Examens sérologiques en série

Le comité a étudié les méthodes utilisées pour les examens sérologiques en série en se référant tout spécialement à la documentation réunie par l'OMS.

Le sous-comité a été d'avis qu'on ne pouvait pas obtenir avec *une seule épreuve* des résultats positifs dans *tous* les cas de syphilis ou avec *tous* les échantillons réagissant d'une manière positive à d'autres tests, et qu'en conséquence il n'était pas possible de recommander exclusivement une seule épreuve pour procéder aux examens sérologiques en série. Le sous-comité a estimé que l'emploi du terme « épreuve éliminatoire » (" screen test ") serait de nature à donner à entendre qu'une pareille épreuve permettait de déceler tous les cas non syphilitiques au moyen d'une réaction négative. Il a été reconnu qu'il serait préférable d'employer le terme « méthode éliminatoire » ("screening procedure"), à condition qu'il fût bien spécifié que ce terme devait s'entendre d'une méthode pratique comportant un certain risque de fausses réactions négatives et positives, dont il importerait de tenir compte.

Toutes les fois qu'un laboratoire a le choix entre :

a) la méthode scientifiquement rationnelle de l'emploi d'une série de réactions différentes choisies pour se compléter, et

b) la méthode pratique qui consiste à examiner un grand nombre d'échantillons d'une manière moins efficace, en raison du fait qu'un examen sérologique complet au moyen de plusieurs techniques n'est pas possible,

le sous-comité reconnaît qu'il est parfois nécessaire, en raison de conditions locales, d'utiliser une seule épreuve pour les examens en série. La méthode choisie dans ces conditions devrait toutefois présenter un haut degré de sensibilité compatible avec un degré de spécificité suffisant. Toutes

les fois que pareille méthode est utilisée pour l'examen de vastes groupes démographiques, il se peut que certains cas de syphilis, à divers stades, donnent des résultats négatifs. Ces fausses réactions négatives s'observent, non seulement à la phase initiale des infections syphilitiques, mais aussi dans certaines phases où d'autres épreuves donneraient des résultats fortement positifs. C'est pourquoi il y aurait lieu, toutes les fois qu'il serait possible, de compléter les réactions sérologiques par l'examen des individus du groupe démographique ainsi englobé par l'enquête.

Le sous-comité désire attirer l'attention sur les points suivants : les conditions techniques régnant tant au laboratoire que dans la pratique, la prédominance de certains types de cas faussement positifs et la fréquence des tréponématoses dans la région considérée devraient être examinées avant que le choix d'une épreuve spécifique pour l'examen en série ne soit fait ; dans certaines régions, il pourrait être préférable de procéder à une enquête préliminaire pour déterminer la technique la plus appropriée.

Le sous-comité a examiné les méthodes pratiques permettant d'obtenir des échantillons de sang au cours des examens sérologiques en série, y compris le prélèvement dans des tubes ordinaires et dans des veinules et l'utilisation du sang prélevé au doigt dans des tubes capillaires.

8. Système de notation des séro-réactions

Le système de notation des résultats des séro-réactions a été discuté à la première session du sous-comité ; les recommandations suivantes ont été formulées :

1) Sérums ne donnant pas de réaction (à désigner par le signe —).

2) Sérums à réaction douteuse (à désigner par les signes ±, indiquant la nécessité d'un nouvel examen des sujets chez qui l'anamnèse ou l'examen clinique ne révèle pas de symptômes de syphilis).

3) Sérums positifs (à désigner par le signe +).

4) Les résultats quantitatifs des épreuves doivent être exprimés en titre, le titre étant la plus haute dilution du sérum produisant une réaction, par exemple: sérum réagissant jusqu'à 1/160.[26]

En raison du fait que, dans un texte autorisé,[27] il a été signalé que le terme « douteux » indiquait « que le laboratoire n'était pas certain de l'exactitude technique de sa propre expérience » et du fait que ce terme

---

[26] *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, **14**, 22

[27] Moore, J. E. (1949) *The diagnosis of syphilis by the general practitioner*, Washington, D.C. (*J. vener. Dis. Inform. Suppl.* No. 23), p. 48

évoque si fréquemment l'idée d'insuffisance de laboratoire, le sous-comité est d'avis qu'il y aurait lieu de renoncer à ce terme dans la notation des résultats des séro-réactions. Le terme « à réactivité partielle » désignerait la zone de réactivité sérologique comprise entre les phases « de réaction » et « de non-réaction » (désignées autrefois comme positives et négatives).

Reconnaissant que des sérums à forte réactivité ne donnent parfois que de faibles réactions dans les tests qualitatifs, il y aurait lieu, en pareil cas, de soumettre ces spécimens à des réactions quantitatives avant de présenter un rapport à leur sujet. La notation quantitative telle que « réagissant à 1/60 ou à 1/120 » ne doit être indiquée que si la dilution suivante n'est pas *pleinement* « réactive ». Le schéma des dilutions utilisé devrait être porté à la connaissance du destinataire du rapport.

On ne peut faire état, à ce jour, d'une expérience suffisante pour justifier actuellement le choix d'une seule méthode sérologique standard qui pourrait être recommandée à des fins de comparaison générale dans les laboratoires du monde et entre ces laboratoires.

Annexe 1

PLAN D'UNE ÉTUDE-PILOTE SUR LES SÉRUMS DESSÉCHÉS SOUS CONGÉLATION A DIFFÉRENTS DEGRÉS DE SENSIBILITÉ [1]

Les propositions suivantes sont présentées dans l'espoir qu'elles seront approuvées par le Statens Seruminstitut, à Copenhague (Danemark).

1. Les donneurs de sang

Il est proposé de prélever d'importants échantillons de sang chez 12 donneurs dont les réactions sérologiques s'établissent comme suit :

2 syphilitiques présentant de fortes réactions positives
2 syphilitiques présentant des réactions positives modérées
2 malades non traités atteints de syphilis récente et faiblement positifs
2 malades traités faiblement positifs
2 malades non syphilitiques à sérum faussement positif
2 sujets non syphilitiques ne présentant pas de réaction

Il y aura lieu de prouver, par examen clinique et bactériologique, que les huit donneurs rangés dans la catégorie des syphilitiques le sont effectivement.

On pourrait choisir les malades faussement positifs parmi ceux qui sont atteints de pneumonie.

2. Préparation des échantillons desséchés sous congélation

Une prise de sang doit être opérée sur chaque donneur, de manière à obtenir environ 160 ml de sérum.

Dans chaque cas, le sérum sera réparti à raison de 2 ml exactement, dans des ampoules, et desséché sous congélation en couche mince.

Une fois la dessiccation principale achevée, les ampoules seront séchées à nouveau dans le vide sur P_2O_5 dans des exsiccateurs, remplis ensuite d'azote sec, et scellées, puis marquées, si possible à l'encre indélébile.

---

[1] Proposé par le Dr A. A. Miles, Director, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research (Medical Research Council), Londres, Royaume-Uni, et membre du Comité d'experts de l'OMS pour la Standardisation biologique.

Pour l'exécution du test, il importe que la réactivité du sérum soit déterminée, non pas par des épreuves pratiquées sur des sérums liquides, mais par des épreuves sur les sérums desséchés reconstitués par la quantité appropriée d'eau distillée. Cette prescription s'applique en particulier aux sérums donnant de faibles réactions et aux sérums faussement positifs.

3. Tests permettant de caractériser les sérums en première analyse

Les diverses désignations : « réactions fortes », « réactions modérées », « réactions faibles » et « réactions faussement positives », seront établies d'après la méthode de fixation du complément et la méthode de Kahn utilisées couramment à Copenhague. On vérifiera les sérums afin d'y déceler éventuellement les particules visibles au microscope (grossies 100 fois).

Les résultats des tests exécutés à Copenhague constitueront une sorte de repère qui permettra d'apprécier les altérations évidentes des échantillons expédiés à des laboratoires lointains participant à l'expérience.

4. Plan schématique du test

Les laboratoires participants qui sont représentés par les membres du sous-comité sont au nombre de six.

Chacun d'eux recevra 12 ampoules du sérum desséché prélevé sur chacun des douze donneurs.

Dès réception du matériel, le laboratoire procédera immédiatement à l'essai de 3 ampoules ; 3 autres ampoules seront conservées à l'abri de la lumière, au-dessous de 0°C (de préférence à —10°C) ; 3 seront conservées à l'abri de la lumière, à la température du laboratoire (la température devant être consignée chaque jour), aussi proche que possible de 20°C, et 3 seront conservées à l'abri de la lumière, à 37°C.

Après trois mois environ, ces 9 ampoules de sérum prélevé sur chacun des douze donneurs seront soumises à des épreuves parallèles un jour fixé, un seul lot de chacun des réactifs nécessaires étant utilisé.

Il n'est pas indispensable que les 108 ampoules soient soumises à l'essai le même jour, mais il faut que toutes les ampoules contenant le sérum d'un donneur déterminé le soient à la même date. Il faudra, si possible, recourir tout au moins à une réaction de fixation du complément et à deux réactions de floculation, en pratiquant des techniques quantitatives sur tous les échantillons.

Il faudra de même, si possible, procéder à un contrôle bactériologique.

En soumettant à l'essai les 3 ampoules à chaque température, on se propose de déterminer s'il y a des différences entre les ampoules. C'est

pourquoi il est nécessaire de soumettre *chaque* ampoule à *tous* les tests que les laboratoires participants adoptent pour l'expérience.

Le test des 3 ampoules, pratiqué dès réception des échantillons, a pour objet de permettre à chaque laboratoire participant de se faire une idée du degré de réactivité des sérums qui lui sont parvenus et, par comparaison avec le degré de réactivité déterminé à Copenhague, de se faire une idée approximative de la manière dont les sérums desséchés ont résisté aux aléas du transport.

Le test important et décisif porte sur la comparaison entre les trois séries d'ampoules soumises à un traitement différent après conservation. Dans ce test, les ampoules conservées à —10°C serviront en quelque sorte de sérum-étalon pour la journée réservée à l'épreuve (en effet, il résulte de l'expérience acquise que la conservation à basse température, —10°C, est le meilleur moyen de préserver l'activité des anticorps).

Il est bien évident que les sérums faiblement réactifs choisis par Copenhague sont susceptibles de donner des résultats négatifs avec certaines techniques ; c'est pourquoi les chercheurs utilisant ces techniques ne seront pas en mesure de déterminer si ces sérums ont été altérés. Cet inconvénient est inévitable dans une épreuve-pilote restreinte de la nature de celle qui est envisagée. L'étanchéité des ampoules devra être vérifiée, avant distribution, lors de la réception, et trois mois après, car le défaut d'étanchéité entraînerait une plus grande altération.

5. Méthodes à utiliser par les laboratoires participants

L'objet principal de l'épreuve-pilote est de permettre à chacun des laboratoires participants d'être certain que les échantillons ne s'altèrent pas. La réactivité est mesurée par ces méthodes sensibles avec lesquelles le laboratoire est entièrement familiarisé. Point n'est besoin, par conséquent, que chaque participant utilise une grande variété de méthodes, mais celles qui sont choisies doivent être telles que la plupart des techniques de fixation du complément et de floculation soient pratiquées dans un ou plusieurs des six laboratoires.

6. Communication des résultats

Le groupe chargé du prélèvement des sérums doit communiquer à l'OMS ses observations sur le prélèvement et la dessiccation ainsi que sur le contrôle des échantillons reconstitués. Il est indispensable de signaler le nombre des donneurs éliminés au cours de la sélection.

Chaque laboratoire participant à l'expérience adressera un exposé détaillé de ses observations et des résultats obtenus au Secrétaire du

Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire, Organisation Mondiale de la Santé, Palais des Nations, Genève (Suisse), ainsi que son avis sur la façon dont se comportent les sérums reconstitués dans les épreuves de séro-diagnostic de la syphilis, d'après sa propre expérience.

Ces résultats et ces observations feront l'objet d'un rapport général qui, accompagné des données initiales, sera adressé, pour commentaire, aux participants et au groupe de Copenhague. Après quoi, et compte tenu de ces commentaires, l'OMS saisira d'un rapport final les comités compétents (Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire du Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses et Comité d'experts pour la Standardisation biologique).

7. Liste des laboratoires participants et des techniques utilisées

Laboratoires participants	*Techniques*
Statens Seruminstitut Copenhague Danemark	Réaction de fixation du complément, avec antigène brut et antigène à base de cardiolipine Kahn Meinicke Epreuve sur lames, du VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)
Institut Pasteur Paris France	Kolmer Roulier Kahn Kline Meinicke VDRL
School of Tropical Medicine Calcutta Inde	Réaction de fixation du complément (Medical Research Council)
Hôpital Municipal et Hôpital Beilinson Tel-Aviv Israël	Kahn Réaction de clarification de Meinicke Réaction de floculation rapide
Institute Gade Université de Bergen Norvège	Réaction de fixation du complément, avec des antigènes bruts et à base de cardiolipine Meinicke Réaction en tubes du VDRL

Venereal Diseases Reference Laboratory St. Peter's Hospital Londres Royaume-Uni	Réaction de fixation du complément, avec antigène brut et antigène à base de cardiolipine PPR (réaction de précipitation de Price)
Venereal Disease Research Laboratory Communicable Diseases Center Chamblee, Ga. Etats-Unis d'Amérique	Kolmer Réaction en tubes du VDRL Epreuve sur lames du VDRL Mazzini Rein-Bossak

Annexe 2

COMITÉ D'EXPERTS DES MALADIES VÉNÉRIENNES ET DES TRÉPONÉMATOSES: EXAMEN DU RAPPORT DU SOUS-COMITÉ

Le comité a adopté les résolutions suivantes :

I. Le Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses,

Ayant pris acte des progrès importants réalisés par le Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire dans la réunion d'informations sur les antigènes à base de cardiolipine et sur les préparatifs de la Conférence internationale de Séro-Diagnostic qui doit se tenir en 1951,

APPROUVE le rapport du sous-comité.

Ce faisant, le comité estime qu'il est hautement souhaitable d'étendre l'échange d'échantillons de sérums à un plus grand nombre de laboratoires que ce n'est le cas actuellement.

II. Le Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses

RECOMMANDE

1. de mettre à l'étude le plus tôt possible, en collaboration avec le Comité d'experts pour la Standardisation biologique, l'établissement d'étalons internationaux de cardiolipine et de lécithine purifiée, de charger l'OMS de choisir un nombre limité de laboratoires pour s'assurer que la pureté de ces produits est conforme à ces étalons, et d'inviter le Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées à faire figurer une description de la cardiolipine et de la lécithine purifiée dans la *Pharmacopoea Internationalis* ;

2. de procéder, en prévision de la Conférence internationale de Séro-Diagnostic, à des études-pilotes afin de déterminer la possibilité d'établir des sérums desséchés sous congélation, à titre d'étalons provisoires pour les différents degrés de réactivité sérologique dans le diagnostic de la syphillis ;

3. de surseoir temporairement aux préparatifs détaillés de la conférence, afin de pouvoir examiner la possibilité d'utiliser des sérums desséchés sous congélation comme base technique de sélection des participants, ce qui permettrait éventuellement de réduire l'ampleur de la conférence ainsi que les charges qu'imposerait l'organisation de la Conférence à l'OMS et au laboratoire du pays-hôte ;

4. d'examiner soigneusement la possibilité d'établir des sérums desséchés de référence, à différents degrés de réactivité, lorsque seront connus les résultats des études-pilotes visées au paragraphe 2.

Membres pressentis

	Date des réponses reçues
Dr W. E. Coutts, Professeur de Vénéréologie ; Chef du Département de l'Hygiène sociale, Administration de la Santé publique, Santiago, Chili .	26 octobre 1950
Dr R. Degos, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de l'Université de Paris, France . .	17 novembre 1950
Dr S. Hellerstrøm, Professeur de Dermato-syphiligraphie à l'Université de Stockholm, Suède .	18 novembre 1950
Dr E. H. Hermans, Directeur médical de l'Association antivénérienne, Rotterdam, Pays-Bas . .	28 novembre 1950
Dr G. L. M. McElligott, Director, Venereal Disease Department, St. Mary's Hospital ; Adviser in Venereal Disease, Ministry of Health, Londres, Royaume-Uni	30 octobre 1950
Dr J. F. Mahoney, Commissioner of Health, New-York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique	27 octobre 1950
Dr I. H. Nagi, Directeur de la Section des Maladies vénériennes, Ministère de l'Hygiène publique, Le Caire, Egypte	19 novembre 1950
Dr R. V. Rajam, Professor of Venereology, Government General Hospital, Madras, Inde	31 octobre 1950